

日本の一般地域住民を対象としたコーヒー摂取頻度と
全死因死亡リスクの関連：自治医大コホート

埼玉県立大学大学院
保健医療福祉学研究科
博士論文

2020年3月

学籍番号 1891002

氏名 坂巻つや子

目次

	項
1. 緒言	1
1-1. 研究の背景	1
1-2. 先行研究のまとめ	2
2. 方法	9
2-1. 対象母集団および分析対象者	9
2-2. ベースライン調査	10
(1) 食習慣	10
(2) その他生活習慣及び健康関連の変数	10
(3) 身体検査および血液検査	11
(4) ファローアップ	11
(5) 全死因死亡と各死因の同定	12
(6) 統計解析	13
(7) 倫理的配慮	14
3. 結果	15
4. 考察	19
5. 結論	27
6. 謝辞	28
7. 参考文献	29
8. 図	34

1. 緒言

コーヒーノキ（コーヒーの木）は、アカネ科コーヒーノキ属に属する植物の総称で、主に栽培種（アラビカコーヒーノキとロブスタコーヒーノキなど）を指す。コーヒーノキ属は熱帯アフリカ原産である（特にその起源はエチオピアおよびスーダン、マダガスカル、コモロ、モーリシャス、およびインド洋のレユニオン）。コーヒーノキは現在、主に南北アメリカ、東南アジア、インド亜大陸、およびアフリカの赤道地域で、70カ国以上で栽培されている。コーヒーは熟したらコーヒーの実を摘み、加工し、そして乾燥させる。乾燥コーヒー種子は、所望の風味に応じて様々な程度に焙煎される。焼かれた豆は挽かれ、それからコーヒーとして知られている飲料を作り出すために沸騰している水で醸造される¹。

コーヒーは世界的に人気のある飲料の1つであり、また健康的な飲料として知られている。コーヒーは濃い色で苦く、わずかに酸性で、主にそのカフェイン含有量のために人間に生理学的効果をもたらす。コーヒー飲料にはカフェイン（図 1A）とクロロゲン酸（図 1B）が含まれている。コーヒーは10世紀頃からアラブ地方で薬用として用いられ、カフェインの効果は、中枢神経系、筋骨格筋系、心血管系、利尿作用、消化器系への作用があると報告されている¹。特に心血管系では、心機能亢進及び末梢血管拡張²⁻⁴が報告されている。また、クロロゲン酸はポリフェノールの一種で、抗酸化作用があると報告されている^{1, 5}。抗酸化物質とは抗酸化剤とも呼ばれ、生体内、食品、日用

品、工業原料において酸素が関与する有害な反応を減弱もしくは除去する物質の総称である。特に生化学あるいは栄養学において、脂質の過酸化反応を抑制する物質を指し、広義にはさらに生体の酸化ストレスあるいは食品の変質の原因となる活性酸素種（酸素フリーラジカル、ヒドロキシルラジカル、スーパーオキシドアニオン、過酸化水素など）を捕捉することによって無害化する反応に寄与する物質を含む。上記メカニズムにおいて、コーヒー摂取により循環器系疾患死亡リスクの低減及びがん死亡リスクの低減効果が期待できると考えられる。

我が国の粗死亡率をみると、男女とも 1950 年代から 1970 年代までは、ほぼ横ばいあるいは若干の低下となっていたが、1980 年代に入ってから上昇傾向が続いている（2015 年、男性・人口 10 万対 1092.6、女性・人口 10 万対 970.1）。一方、我が国は高齢化の一途を辿っており、年齢調整死亡率が低下し続けている（2015 年、男性・人口 10 万対 486.0、女性・人口 10 万対 255.0）。また、2015 年の死因別の年齢調整死亡率をみると、悪性新生物は男性・人口 10 万対 165.3、女性・人口 10 万対 87.7、心疾患は男性・人口 10 万対 65.4、女性・人口 10 万対 34.2、脳血管疾患は男性・人口 10 万対 37.8、女性・人口 10 万対 21.0 となっている。1995 年の死因分類改訂後（第 10 回改訂国際疾病傷害死因分類（ICD-10））の同年の年齢調整死亡率と比較すると、悪性新生物の男性では 60.8 ポイント、女性では 20.6 ポイント、心疾患の男性では 34.3 ポイント、女性では 24.2 ポイント、脳血管疾患の男性では 61.5 ポイント、女性では 43.0 ポイント低下している。しかしながら、総死亡に対

するがん、心疾患、脳血管疾患の3つの死亡割合の合計が51.4%（2017年）であり⁶、これら慢性疾患の一次予防対策を積極的に実施する必要が求められている。

コーヒー摂取頻度と全死因死亡及び死因別死亡（がん死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡）リスクとの関連を検討した先行研究をまとめた。その際、分析対象者を男女合計、男性、女性とした研究に分類し、件数をまとめた。コーヒーの摂取（量あるいは頻度）と死亡リスクについて、（1）統計学的に有意な負の関連について、①直線関係（直線的にリスクが有意に低下）、②J字型（少量摂取で有意にリスクが低下し、多量摂取でリスクが有意に上昇）、③U字型（少量摂取で有意にリスクが低下し、多量摂取でリスクが有意ではないが上昇）、④その他（上記以外でコーヒー摂取により死亡リスクが低下）の4分類とした。また、（2）統計学的に有意な正の関連について、①直線関係（直線的にリスクが有意に上昇）、②J字型（少量摂取で有意にリスクが上昇し、多量摂取でリスクが有意に上昇）、③U字型（少量摂取で有意にリスクが上昇し、多量摂取でリスクが有意ではないが低下）、④その他（上記以外でコーヒー摂取により死亡リスクが上昇）の4分類とした。さらに、（3）統計学的に有意差なしについて、少量摂取、多量摂取ともに死亡リスクと関連しないという分類とした。

コーヒー摂取（量あるいは頻度）と全死因死亡リスクの関連を検討した前向きコホート研究は18件（重複を含む、以下同様）報告されている⁷⁻²³（表1A）。コーヒー摂取が有意性をもって全死因死亡リスクを低下させたのは19件^{7-11, 13, 14, 16, 18-20,}

22, 24)であった (両者の関連が直線的傾向 8件^{7, 9, 13, 19, 20, 22}、J字型傾向 4件^{16, 18, 19, 24}、U字型傾向 0件、その他 7件^{8, 10, 11, 14, 24})。また、コーヒー摂取が有意性をもって全死因死亡リスクを上昇させたのは 0件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは 10件であった^{7, 8, 12, 15, 17, 20, 21, 23}。そのうち、国内の研究は 5件報告され^{7, 8, 13, 19, 20}、コーヒー摂取が有意性をもって全死因死亡リスクを低下させたのは 8件であった^{7, 8, 13, 19, 20} (両者の関連が直線的傾向 5件^{7, 13, 19, 20}、J字型傾向 1件¹⁹、U字型傾向 0件、その他 2件⁸) (表 1B)。また、コーヒー摂取が有意性をもって全死因死亡リスクを上昇させたのは 0件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは 2件であった^{7, 20}。

日本の研究について 5件の概要を以下に示す。2019年 Abeらは、日本の 8研究を統合解析実施した。対象者数は男女合計 313,381人を追跡した結果、52,943例の死亡を確認した。その結果、男女ともにコーヒー摂取 1杯未満の群に比し、3杯/日以上で男性 12%、女性 12%の死亡率減少効果が示された⁸。次に、2019年 Sadoらは、3自治体のコホート調査を用いた分析を実施した。対象者数は男女合計 82,809人を 15年間追跡した結果、13,680例の死亡を確認した。その結果、男女ともにコーヒー摂取なしの群に比し、5杯/日以上で男性 27%、女性 17%の死亡率減少効果が示された⁷。2015年 Saitoらは、JPHC Studyを用いた分析を実施した。対象者数は男女合計 90,914人を 18.7年間追跡した結果、12,874例の死亡を確認した。男女ともに非喫煙者のみを分析した結果、コーヒー摂取な

しの群に比し、5杯/日以上のもので男性33%、女性28%の死亡率減少効果が示された¹³。2010年 Sugiyamaらは、宮城県コホート研究を用いた分析を実施した。対象者数は男女合計37,742人を10.3年間追跡した結果、2,454例の死亡を確認した。男女ともにコーヒー摂取なしの群に比し、3杯/日以上のもので男性11%、女性25%で女性のみ死亡率減少効果が示された²⁰。最後に、2011年 Tamakoshiらは、JACC Study（旧文部省コホート）を用いた分析を実施した。対象者数は男女合計97,753人を16年間追跡した結果、19,532例の死亡を確認した。男女ともにコーヒー摂取なしの群に比し、3杯/日以上のもので男性20%、女性11%の死亡率減少効果が示された¹⁹。以上のように、日本の研究においてもコーヒー摂取による全死因死亡リスクの有意な負の関連が示されている。

コーヒー摂取とがん死亡リスクに関する前向きコホート研究についてまとめる。コーヒー摂取（量あるいは頻度）とがん死亡リスクの関連を検討した前向きコホート研究は20件（重複を含む、以下同様）報告されている^{7, 10, 12-16, 19, 20, 22-24}（表1C）。コーヒー摂取が有意性をもってがん死亡リスクを低下させたのは4件^{8, 10, 19}であった（両者の関連が直線的傾向0件、J字型傾向1件¹⁹、U字型傾向0件、その他3件^{8, 10}）。また、コーヒー摂取が有意性をもってがん死亡リスクを上昇させたのは1件²⁴であった（両者の関連が直線的傾向0件、逆J字型傾向0件、逆U字型傾向0件、その他1件²⁴）。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは15件であった^{10, 12-16, 19, 20, 22-24}。そのうち、国内の研究は8件報告され^{7, 8, 13, 19,}

20、コーヒー摂取が有意性をもってがん死亡リスクを低下させたのは3件であった^{8, 19}（両者の関連が直線的傾向0件、J字型傾向1件¹⁹、U字型傾向0件、その他2件⁸）（表1D）。また、コーヒー摂取が有意性をもってがん死亡リスクを上昇させたのは0件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは5件であった^{13, 19, 20}。

コーヒー摂取と心疾患死亡リスクに関する前向きコホート研究についてまとめる。コーヒー摂取（量あるいは頻度）と心疾患死亡リスクの関連を検討した前向きコホート研究は24件（重複を含む、以下同様）報告されている^{7, 8, 10-17, 20-24}（表1E）。コーヒー摂取が有意性をもって心疾患死亡リスクを低下させたのは8件^{8, 10, 14, 20, 22}であった（両者の関連が直線的傾向3件^{8, 10, 22}、J字型傾向1件¹⁰、U字型傾向0件、その他4件^{8, 10, 22}）。また、コーヒー摂取が有意性をもって心疾患死亡リスクを上昇させたのは2件^{18, 13}であった（両者の関連が直線的傾向0件、逆J字型傾向2件^{13, 18}、逆U字型傾向0件、その他0件）。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは14件であった^{7, 11-13, 15-17, 20-23}。そのうち、国内の研究は8件報告され^{7, 8, 13, 20}、コーヒー摂取が有意性をもって心疾患死亡リスクを低下させたのは3件であった^{8, 20}（両者の関連が直線的傾向1件²⁰、J字型傾向0件、U字型傾向0件、その他2件⁸）（表1F）。また、コーヒー摂取が有意性をもって心疾患死亡リスクを上昇させたのは1件¹³であった（両者の関連が直線的傾向0件、J字型傾向1件¹³、U字型傾向0件、その他0件）。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは4件

であった 8, 13, 20。

コーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクに関する前向きコホート研究についてまとめる。コーヒー摂取（量あるいは頻度）と脳血管疾患死亡リスクの関連を検討した前向きコホート研究は 11 件（重複を含む、以下同様）報告されている 7, 8, 10, 13, 14, 24（表 1G）。コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを低下させたのは 9 件 7, 8, 10, 14, 24 であった（両者の関連が直線的傾向 3 件 7, 10, 13、J 字型傾向 5 件 8, 10, 13, 14、U 字型傾向 0 件、その他 1 件 24）。また、コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを上昇させたのは 0 件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは 2 件であった 7, 21。そのうち、国内の研究は 5 件報告され 7, 8, 13、コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを低下させたのは 4 件であった 7, 8, 13（両者の関連が直線的傾向 2 件 7, 13、J 字型傾向 2 件 8, 13、U 字型傾向 0 件、その他 0 件）（表 1H）。また、コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを上昇させたのは 0 件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは 1 件であった 7。コーヒー摂取と全死因死亡リスクの関連を検討した先行研究をまとめると、コーヒー摂取による死亡リスクの低下を示した研究は、全死因死亡リスク 65%、がん死亡リスク 25%、心疾患死亡リスク 28%、脳血管疾患死亡 82%であり、コーヒー摂取による全死因死亡リスク、脳血管疾患死亡リスクの低下を示した研究が多く含まれていた。

日本のコーヒー摂取と死亡リスクの関連を分析した先行研究において、全死因死亡リスクとともに死因別死亡リスクを合わ

せて報告した研究は多くなく^{7 8 13 19 20}、追跡期間が比較的短い研究が多かった（範囲＝10.3年²⁰～18.7年¹³）。また、我が国の多くのコホートは一般地域住民を対象者としているものの単一地域での対象としており²⁰、一般化可能性が問題になる。本研究では全国12の自治体の対象者を分析対象とするため、一般化可能性が先行研究よりも高いと考えられる。また、コーヒー摂取量^{7 8 20 19 13}、死亡率^{13 7 8 19 20}の性差があり、両者の関連が男女で異なる可能性があり、性別での分析を実施する必要がある。

以上から、日本の一般地域住民を対象とした前向きコホート研究により、コーヒー摂取頻度と全死因死亡及び死因別死亡（がん死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡）リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。本研究ではコーヒー摂取頻度が増加することにより循環器系疾患死亡リスク、がん死亡リスク、さらには全死因死亡リスクの低下が示されるという仮説を検証した。

2. 方法

2-1. 対象母集団および分析対象者

循環器疾患の危険因子を調査した『自治医科大学コホート研究』のデータを利用した。この前向きコホート研究の詳細なデザインを先行研究にて報告している²⁵。概要を示すと、この前向きコホート研究には日本の12の自治体無作為に抽出した12,490人（4,911人の男性、7,579人の女性）（年齢19-93歳）が参加した（図2）。我が国では1982年から老人保健法による循環器疾患の集団検診を実施していた。本研究では循環器疾患の集団検診の項目は、ベースライン調査のデータとして使用した。ベースライン調査は1992年4月から1995年7月まで行われ、身体検査、血液検査、自記式によるアンケートが含まれていた。アンケート調査は、人口統計学的データ、服薬歴、コーヒーや緑茶などの嗜好飲料の摂取頻度を含む食事摂取について尋ねた。

本コホート調査対象者は12,490人の参加者のうち、95人は異動による追跡不能者とし、7人はベースライン検査後に連絡を取ることができなかった。したがって、男性4,869人と女性7,519人の合計12,388人のコホート対象者を追跡している。本研究では、ベースライン時に循環器疾患既往またはがん既往がある者及びコーヒー摂取頻度に関するデータが欠落している者を除外した9,946人の対象者（3,870人の男性、6,076人の女性）を分析対象者とした。ベースライン検査とフォローアップ方法の標準化された情報収集の詳細な方法は既に公開されてい

る²⁵。

2-2. ベースライン調査

(1) 食習慣

食習慣は、コーヒー摂取量を含む 30 項目の食物摂取頻度アンケート (FFQ) を使用して評価された。参加者は、毎日のコーヒー摂取量を示す 5 つの下位尺度のいずれかを選択した ; (a) なし、(b) 1 日 1 杯未満、(c) 1 日 1-2 杯、(d) 1 日 3-4 杯、(e) 1 日 5 杯以上。

FFQ は日本共同コホート研究 (JACC-Study) で使用された調査票に基づき、摂取頻度評価の再現性と妥当性は既に示されている²⁶。食物摂取頻度の再現性を評価するために、1 年間隔で FFQ が配布された。食事摂取頻度の妥当性の評価は食事記録をゴールド・スタンダード (基準となる検査方法) として採用し、両者の一致度により評価した。コーヒーの摂取頻度に関しては 1 年間隔の食物摂取頻度アンケートで測定された消費量の相関 (スピアマンの相関係数) は $r=0.86$ であり統計学的に有意な相関関係が示された。摂取頻度の妥当性に関して、食事記録の相関 (スピアマンの相関係数) は $r=0.81$ であり統計学的に有意な相関関係が示された。即ち、本調査で用いたコーヒーの摂取頻度調査に関しては高い再現性及び妥当性が示された。

(2) その他生活習慣及び健康関連の変数

その他の生活習慣と健康関連の変数は、自己報告アンケート及び半構造化されたインタビューによって収集された。現在の

喫煙習慣は、(a) 非喫煙者、(b) 過去喫煙者、(c) 現在喫煙者に分類した。また、飲酒習慣は、(a) 非飲酒者、(b) 過去飲酒者、(c) 現在飲酒者に分類した。

(3) 身体検査および血液検査

調査対象者の自治体で実施する循環器健診は同じのプロトコルに基づき検査が行われた。すべての参加者は、靴を脱いだ状態で身長を測定し、完全に衣服を着た状態での体重は、衣服を考慮して記録された体重から 0.5 kg (夏) または 1.0 kg (他の季節) を引くことで決定された。BMI は、キログラム (kg) 単位の体重をメートル (m) 単位の身長²で除算して定義された。収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure: SBP) は、5 分間の座位後、右腕に置かれた同じタイプの完全自動血圧計を使用して測定した。座位の参加者の肘前静脈から血液試料を採取して、血清コレステロール濃度を測定した。総コレステロール (Total Cholesterol: TC)、HDL コレステロール (高比重リポタンパク質:HDL コレステロール) は、酵素法により測定した。

(4) ファローアップ

本研究における個々の追跡開始日は個々のベースライン調査日である。毎年行われる循環器健診は、参加者を追跡するために使用された。参加者に循環器健診で循環器疾患の既往の有無を尋ねた。また、循環器疾患既往者は、いつ、どこの病院を受診したかを尋ねた。循環器健診に参加しなかった参加者には、

メールまたは電話で連絡し、循環器疾患の既往の有無を尋ね、循環器疾患既往者は、いつ、どこの病院を受診したかを尋ねた。さらに、補足的な方法として保健師が参加者の家を訪れ、必要に応じて追加情報を入手した。

死亡証明書は総務省および厚生労働省の許可を得て、各自治体の管轄する保健所から収集された。研究終了前に死亡した参加者は死亡日をもって追跡を終了した。循環器疾患による死亡は、循環器疾患発症情報も併せて情報を活用した。フォローアップ期間中に調査地域から異動した参加者に関する情報は、毎年、各市区町村から入手した。参加者のうちの被験者の4.6%は、研究エリアを離れた日から追跡不能例とした（9,946人中458人）。すべての分析対象者の追跡は2015年12月31日に終了した。

(5) 全死因死亡と各死因の同定

2015年までの全死亡を総務省の許可をもとに指定統計調査（統計法に基づく統計調査）により、研究地を管轄する保健所にて死亡小票を閲覧することにより把握した。死因の分類には国際疾病分類第10版改訂版²⁷により分類し、下記の分類番号を利用した。

- ・脳血管疾患の定義：I60-I69
- ・虚血性心疾患の定義：I20-I25
- ・その他の心疾患の定義：I30-I52
- ・悪性新生物の定義：C00-C97
- ・その他の死因：全死因から上記に含まれない死因

(6) 統計解析

すべての分析は SPSS (IBM SPSS Japan Inc., ver.23.0, Tokyo, Japan) を使用して実行した。(1) 一般的な特性は、平均 (標準偏差) と比率を使用してコーヒーの摂取頻度で分類した。(2) コーヒー摂取頻度と潜在的な交絡因子との関係を明確にするため、一元配置分散分析と変数のカイ二乗検定を用いて検定した。(3) Cox 比例ハザードモデルを使用して、①年齢と性別を調整ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を算出し、②年齢、性別、BMI、SBP、TC、HDL コレステロール、喫煙状況、飲酒状況を調整して HR と 95%信頼区間を算出した。性別、喫煙状況 (非喫煙、過去喫煙、現在喫煙)、および飲酒 (非飲酒、過去飲酒、現在飲酒) の各変数はカテゴリー変数としてモデルに投入した。共変量とした変数については、コーヒーと死亡リスクに関する先行研究からも重大な交絡要因となり得る変数を投入した。本研究では、性、年齢に加え、BMI、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣を考慮した。(4) コーヒー摂取頻度と全死因死亡リスク・死因別死亡リスクの間で統計学的に有意な関連が示された場合、共変量に入れた項目別に層別化解析を実施した。その際、イベント数が層別化解析に耐えられない可能性があり、コーヒー摂取頻度は 2 カテゴリー (1日1杯未満と1日1-2杯以上) に分類し、死亡リスクとの関連を分析した。その際、両者の関連が共変量に入れた項目により統計学的な相互作用を示すかどうかの検定も併せて実施した。

(7) 倫理的配慮

本研究対象者には調査協力に関して、書面にて説明し、同意書を得ている。また、各自治体の議会にて前向きコホート調査に関する承認を得ている。また、埼玉県立大学倫理審査委員会にて承認済み（28510号）である。さらに、自治医科大学倫理委員会にて承認済み（受付番号 疫 03-01号）。

3. 結果

男女ともにコーヒー摂取頻度が多い者で、若年、現在喫煙者が多く、平均収縮期血圧は低かった（表 2）。女性ではコーヒー摂取頻度が多い者で平均 HDL コレステロールと現在の飲酒者を増やす傾向があったが、平均 TC と平均 BMI は高くなる傾向はなかった。

平均 18.4 年の追跡期間中、全死因死亡者数は 2,024 例（男性 1,114 例、女性 910 例）であった。死因別死亡者数に見ると、脳血管疾患 224 例（男性 119 例、女性 125 例）、虚血性心疾患 238 例（男性 113 例、女性 125 例）、その他 51 例の心疾患（男性 31 例、女性 20 例）、がん 677 例（男性 409 例、女性 268 例）、その他の死亡 814 例（男性 442 例、女性 372 例）であった（表 3）。

男女合計について、性・年齢を補正した相対危険度（Model 1 HR）は、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1 日 1 杯未満者の相対危険度（95%信頼区間）は 0.91（0.82 - 1.02）、1 日 1-2 杯者で 0.93（0.83 - 1.05）、1 日 3-4 杯者で 0.93（0.77 - 1.14）、1 日 5 杯以上者で 1.23（0.97-1.56）であり、いずれも有意な関連は示されなかった。性・年齢及び交絡要因を補正した相対危険度（Model 2 HR）は、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1 日 1 杯未満者の相対危険度（95%信頼区間）は 0.94（0.84 - 1.05）、1 日 1-2 杯者で 0.95（0.84 - 1.08）、1 日 3-4 杯者で 0.89（0.73 - 1.10）、1 日 5 杯以上者で 1.07（0.84-1.38）であり、いずれも有意な関連は示さ

れなかった（表 3）。

死因別に見ると、脳血管疾患死亡リスクにおいて、性・年齢及び交絡要因を補正した相対危険度（Model 2 HR）は、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1日 1-2 杯者の相対危険度（95%信頼区間）は 0.63（0.42 - 0.95）で統計学的に有意にその死亡リスクが低くなった。また、1日 5 杯以上者で 0.85（0.37-1.96）でリスクは低かったものの有意なリスク低下は示されなかった。その他の死因については、コーヒー摂取と死亡リスクの間に有意な関連が示されなかった。特に、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1日 5 杯以上者についてのリスクを見てみると、虚血性心疾患で相対危険度（95%信頼区間）は 1.25（0.62-2.52）、その他の心疾患で 0.61（0.79 - 4.67）、がんで 1.01（0.66-1.54）、その他の死因で 1.18（0.81-1.73）であった（表 3）。

男性について、年齢を補正した相対危険度（Model 1 HR）は、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1日 1 杯未満者の相対危険度（95%信頼区間）は 0.81（0.70 - 0.94）、1日 1-2 杯者で 0.89（0.58 - 1.04）、1日 3-4 杯者で 0.87（0.68 - 1.12）、1日 5 杯以上者で 1.18（0.89-1.56）であり、いずれも有意な関連は示されなかった。年齢及び交絡要因を補正した相対危険度（Model 2 HR）は、コーヒーを飲まない者を基準（HR=1.00）とした時、1日 1 杯未満者の相対危険度（95%信頼区間）は 0.87（0.74 - 1.03）、1日 1-2 杯者で 0.82（0.64 - 1.07）、1日 3-4 杯者で 0.82（0.64 - 1.07）、1日 5 杯以上者で 1.01（0.75-1.35）であり、いずれも有意な関連は示されなかった

(表 4)。

死因別に見ると、脳血管疾患死亡リスクにおいて、年齢及び交絡要因を補正した相対危険度 (Model 2 HR) は、コーヒーを飲まない者を基準 (HR=1.00) とした時、1日 1-2 杯者の相対危険度 (95%信頼区間) は 0.50 (0.28 - 0.87) で統計学的に有意にその死亡リスクが低くなった。また、1日 5 杯以上者で 0.52 (0.16-1.71) でリスクは低かったものの有意なリスク低下は示されなかった。その他の死因については、コーヒー摂取と死亡リスクの間に有意な関連が示されなかった。特に、コーヒーを飲まない者を基準 (HR=1.00) とした時、1日 5 杯以上者についてのリスクを見てみると、虚血性心疾患で相対危険度 (95%信頼区間) は 0.86 (0.33-2.24)、その他の心疾患で 0.76 (0.94-6.16)、がんで 0.89 (0.54-1.47)、その他の死因で 1.27 (0.83-1.95) であった (表 4)。

女性について、年齢を補正した相対危険度 (Model 1 HR) は、コーヒーを飲まない者を基準 (HR=1.00) とした時、1日 1 杯未満者で相対危険度 (95%信頼区間) は 1.07 (0.92-1.25)、1日 1-2 杯者で 0.99 (0.83-1.19)、1日 3-4 杯者で 1.03 (0.75-1.14)、1日 5 杯以上者で 1.26 (0.81-1.99) であり、いずれも有意な関連は示されなかった。年齢及び交絡要因を補正した相対危険度 (Model 2 HR) は、コーヒーを飲まない者を基準 (HR=1.00) とした時、1日 1 杯未満者の相対危険度 (95%信頼区間) は 1.14 (0.97-1.34)、1日 1-2 杯者で 1.07 (0.88-1.29)、1日 3-4 杯者で 1.00 (0.70-1.42)、1日 5 杯以上者で 1.14 (0.71-1.85) であり、いずれも有意な関連は示されなかった (表

5)。

死因別に見ると、年齢及び交絡要因を補正した相対危険度 (Model 2 HR) はコーヒー摂取と死亡リスクの間に有意な関連が示されなかった。特に、コーヒーを飲まない者を基準 (HR=1.00) とした時、1日5杯以上者についてのリスクを見てみると、脳血管疾患で相対危険度 (95%信頼区間) は 1.55 (0.47-5.06)、虚血性心疾患で 2.04 (0.72-5.76)、その他の心疾患ではイベントがなく分析不可能、がんで 1.19 (0.51-2.74)、その他の死因で 0.79 (0.32-1.93)であった (表 5)。

コーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連について交絡要因との相互作用を検討した (表 6)。コーヒー摂取頻度は2カテゴリー (1日1杯未満と1日1-2杯以上) に分類し、脳血管疾患死亡リスクとの関連を分析した結果、性別、年齢 (54歳以下、55歳以上)、BMI (24.9 kg/m² 以下、25.0 kg/m² 以上)、収縮期血圧 (139mmHg 以下、140mmHg 以上)、総コレステロール (199mg/dl 以下、200mg/dl 以上)、HDL コレステロール (40mg/dl 未満、40mg/dl 以上)、現在の喫煙状況 (現在喫煙者、非現在喫煙者)、現在の飲酒状況 (現在飲酒者、非現在飲酒者) ごとに層別化解析したところ、全体的に一致して1日1-2杯以上コーヒー摂取者は脳血管疾患死亡リスクを低下させる方向であったものの、統計学的な有意性は示されなかった。また、コーヒー摂取頻度とこれら要因が脳血管疾患死亡リスクに対して有意な交互作用を示すことはなかった (表 6)。

4. 考察

約 1 万人の一般住民を対象とした平均 18 年間の追跡調査を含む前向きコホート調査の結果、コーヒー摂取頻度と全死因死亡リスクの間には統計学的に有意な関連は示されなかった。一方、死因別に見ると、コーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連は U 字型の関連を示した。即ち、非飲酒者を基準とした時、1 日 1-2 杯摂取者では 37%脳血管疾患死亡リスクが低くなった。この関連性は男性のみに顕著に示され、非飲酒者を基準とした時、1 日 1-2 杯摂取者では 50%脳血管疾患死亡リスクが低くなった。1 日 3-4 杯、1 日 5 杯以上の者においても飲まない群に比し統計学的な有意差は示されないものの死亡リスクが低下する方向であった。本研究ではコーヒー摂取頻度が増加することにより循環器系疾患リスクの低下が示されるという仮説を検証したが、コーヒー摂取頻度は 1 日 1-2 杯の者に関しては仮説を支持したが、高頻度摂取頻度者（1 日 3-4 杯以上の者）においては仮説支持されなかった。

コーヒー摂取による脳血管疾患死亡リスクが低下するメカニズムとして以下が考えられる。コーヒーに含まれるクロロゲン酸などのポリフェノールが体重および血糖値を低下させる可能性、また、動脈硬化の抑制、LDL コレステロールの酸化の抑制を促進する可能性も指摘されている^{1, 5)}。特に、コーヒー摂取頻度が多い者で血糖値が低く脳梗塞のリスクが低下し脳血管疾患死亡リスクが低下した可能性がある。しかし、上記メカニズムにより脳血管疾患死亡リスクを低下させるのであればコーヒ

一摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの間に直線的な負の関連が示される可能性があるが、本研究結果は直線的な負の関連ではなく少量摂取頻度者のみで脳血管疾患死亡リスクが低下する U 字型の関連を示した。これまでコーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連を検討した先行研究は研究 11 件^{7, 8, 10, 13, 14, 21, 24}あり、コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを低下させたのは 9 件^{7, 8, 10, 13, 14, 24}であった（両者の関連が直線的傾向 3 件^{7, 10, 13}、J 字型傾向 5 件^{8, 10, 13, 14, 24}、U 字型傾向 0 件、その他 1 件²⁴）であった。また、コーヒー摂取が有意性をもって脳血管疾患死亡リスクを上昇させたのは 0 件であった。さらに、両者に統計学的に有意な関連を示さなかったのは 2 件であった^{7, 21}。したがって、先行研究で両者の間には U 字型を示し、本研究結果と一致した研究はなかった。一方、J 字型を示した研究は 5 件あり^{8, 10, 13, 14, 24}、コーヒーの少量摂取頻度で十分な脳血管疾患死亡リスクに防御的に働く可能性は多くの研究でも示されている。

本研究ではコーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連のメカニズムの詳細を検討する目的で交絡要因との相互作用を検討した。コーヒー摂取頻度は 2 カテゴリー（1 日 1 杯未満と 1 日 1-2 杯以上）に分類し、脳血管疾患死亡リスクとの関連を分析した結果、性別、年齢、BMI、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロール、現在の喫煙状況、現在の飲酒状況ごとに層別化解析したところ、全体的に一致して 1 日 1-2 杯以上コーヒー摂取者は脳血管疾患死亡リスクを低下させる方向であったものの、統計学的な有意性は示されなかった。また、コー

ヒー摂取頻度とこれら要因が脳血管疾患死亡リスクに対して有意な交互作用を示すことはなかった（表 6）。したがって、コーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連において、これら要因は独立している可能性が示唆された。

本研究では虚血性心疾患死亡やがん死亡に関してはその関連は示されなかった。本研究ではコーヒー摂取頻度が増加することにより心疾患死亡リスク、がん死亡リスクの低減効果が示されるという仮説であったが、その仮説は支持されなかった。これまでの先行研究において、がん死亡リスクでは全研究 20 件中 8, 10, 12-16, 19, 20, 22-24、有意な負の関連 4 件 8, 10, 19、有意な正の関連 1 件²⁴、関連なし 15 件^{10, 12-16, 19, 20, 22-24}であった。また、心疾患死亡リスクでは全研究 24 件中 7, 8, 10-17, 20-24、直線関係 3 件^{8, 20, 24}、U 字型 1 件¹⁰、J 字型 0 件、その他 4 件^{8, 10, 13}、関連なし 14 件^{7, 11-13, 15-17, 20-23}であった。先行研究においても両者の関連がなしとする研究を多く含んでいた。生物学的メカニズムから見た仮説において、心疾患死亡リスクに関してはコーヒー摂取によるカフェインによる効果^{1,2-4}、ポリフェノールによる抗酸化作用^{1,5}により、死亡リスクが低くなる可能性があったが、本研究では支持されなかった。また、がん死亡リスクに関してはコーヒー摂取によるポリフェノールの抗酸化作用^{1,5}により、死亡リスクが低くなる可能性があったが、本研究では支持されなかった。したがって、がん化を予防するような効果は少なくとも本研究結果では示されなかった。

本研究の長所として以下の 4 点が考えられる。第 1 に本研究デザインは前向きコホート研究デザインであり、コーヒー摂取

頻度と全死因死亡リスク、死因別死亡リスクの関連の因果関係を明確にできるデザインである。第 2 点に本研究対象者は全国の 12 箇所の自治体における地域における一般住民を対象とした。したがって、1 箇所の地域が限定された対象者ではなく、複数の地域の対象者を分析したため、日本の一般地域住民への一般化可能性が高いと考える。また、追跡期間中に追跡不能となった者は全分析対象者 9,946 人のうち 340 人であり、97%は追跡ができた。したがって、追跡率からも一般化可能性を強める要因となると考えられる。第 3 点に追跡期間が平均 18.4 年であり、より長期間のフォローアップができた（先行研究では 10.3 年²⁰~18.7 年¹³）。コーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連について長期的効果を含むデータを用いて両者の関連を分析できた。第 4 点に本研究では多くの交絡要因を考慮することができた。本研究では、性、年齢に加え、BMI、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙習慣、飲酒習慣の影響を考慮した。特に、収縮期血圧、総コレステロール、HDL コレステロールは具体的な血液指標を含み、コーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連について、上記要因の影響を除外することができた。

本研究では以下の限界が考えられる。第 1 点に他の全ての嗜好飲料の摂取状況の影響を除外できなかった点である。即ち、コーヒー摂取量は少ない者では他の嗜好飲料（緑茶、紅茶）を含む嗜好飲料の摂取頻度が多い可能性がある。本研究結果で示された少量のコーヒー摂取者において脳血管疾患死亡リスクが低かったのは、その群で他の嗜好飲料の摂取量が多かったという可能性（交絡）は否定できない²⁸。本研究のベースライン調

査では緑茶、紅茶の摂取頻度は自記式アンケート調査により評価している。そこで、先行研究で交絡要因と考えられる緑茶摂取頻度を多変量モデル（Model 2 HR）に追加した結果、全対象者におけるコーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクとの関連は変化しなかった（飲まない群を基準とした時、1日1-2杯摂取者の相対危険度 [95%信頼区間] は、0.62 [0.41-0.92] で有意にリスク低下を示した。）。したがって、コーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連は緑茶摂取頻度とは独立した関連であることが分かり、緑茶がコーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連に対する交絡としての影響はないと考える。一方、コーヒー摂取頻度が多くなるにつれ脳血管疾患死亡リスクが低下する逆相関関係を仮説としたが、1日1-2杯の者で有意にリスクの点推定値は最低を示し、1日3-4杯の者、1日5杯以上の者で脳血管疾患死亡リスクの点推定値は1.0（飲まない者を基準）を下回るものの若干増加した。この理由として、コーヒー高摂取頻度者の生活習慣が不良である可能性がある。現在喫煙割合を見ると、男性では飲まない者で40.7%、1日1杯未満者で45.3%、1日に1-2杯者で57.5%、1日に3-4杯者で69.5%、1日に5杯以上者で71.0%、女性では飲まない者で3.3%、1日1杯未満者で3.8%、1日に1-2杯者で6.1%、1日に3-4杯者で14.5%、1日に5杯以上者で24.6%であり、コーヒー摂取頻度が高くなるにつれ現在喫煙者の割合が高くなった。本研究では現在喫煙に関しては共変量として含めたためコーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連については独立した関係を示した。一方、コーヒー高摂取頻度者の生活習慣が不良で

ある可能性が高い。即ち、今回共変量に含めていない運動習慣、食習慣、健診受診行動、心理社会的要因（抑うつ）が不良であるために、脳血管疾患死亡リスクの点推定値が増加した可能性（交絡）は否定できない。

第 2 点に長期間の追跡調査を実施することができたが、イベント数が先行研究と比し比較的小さかった（全死因死亡数＝本研究 2,176 例、先行研究 337 例⁹～52943 例⁸；脳血管疾患死亡数＝本研究 277 例、先行研究 459 例¹⁴～6387 例⁸；虚血性心疾患死亡数＝本研究 238 例、先行研究 158 例¹⁵～11828 例²⁴；がん死亡数＝本研究 677 例、先行研究 101 例¹⁴～21152 例²⁴）。したがって、コーヒー摂取カテゴリーにおける死亡数が少ないため、本研究ではコーヒー摂取と脳血管疾患死亡リスクの関連について、タイプ 1 及びタイプ 2 エラーが起きている可能性がある。また、より詳細な死因による分析が不可能であった。今後、さらに追跡期間を延長し死亡イベントを増やして同様の解析を行うことによるタイプ 1 及びタイプ 2 エラーの程度を減らすことができると考える。

第 3 点にコーヒー摂取頻度の評価がベースライン調査の 1 回のみである。したがって、個人におけるコーヒー摂取頻度の変化が不明であった。したがって、コーヒー摂取頻度における誤分類が生じている可能性がある。この誤分類によって本研究結果が過小評価する可能性は否定できない。

第 4 点にコーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連について、カフェインによる効果、ポリフェノール類による抗酸化作用などによる脳血管疾患死亡リスクが低下することが考え

られるが¹⁻⁵、そのメカニズムを解明することはできなかつた。血中物質をコーヒー摂取ごとに評価・同定し、その物質を服薬等により脳血管疾患死亡リスクが低下するかどうかを無作為割り付け臨床試験（RCT）により検証することでメカニズムが明らかになると考える。一方、最近、インスタントコーヒーはカフェイン抜きコーヒーが販売されているが、本研究ではコーヒーの種類として、カフェイン抜きコーヒー、カフェイン入りコーヒーを飲んでいるのかを区別できなかつた。

第5点に本研究では罹患ではなく、死亡をアウトカムにしているため、コーヒー摂取が疾患の発症あるいは発症後の予後に影響するかが明確にできなかつた。この研究データでは罹患に関する調査を既に報告している。特に、本研究結果において、1日1-2杯のコーヒー摂取者の脳血管疾患死亡リスクが統計学的に有意に脳血管疾患死亡リスクの低下を示した。したがって、脳血管疾患発症リスクの低下が脳血管疾患死亡リスクを低下させている可能性と脳血管疾患発症後の再発リスクを低下させ脳血管疾患死亡リスクを低下させている可能性の2つが考えられる。コーヒー摂取と脳血管疾患罹患リスク低下を示す研究はいくつか報告されており、脳血管疾患罹患リスクの低下が死亡リスクを低下させることが報告されている。一方、脳血管疾患患者におけるコーヒー摂取との再発リスクに関する研究は知る限り実施されていない。

本研究の臨床的な意義として、本研究結果からコーヒー摂取による脳血管疾患予防効果を狙った介入研究を検討する必要があると考えられる。脳血管疾患リスクを低下するコーヒー摂取

介入には予防効果が得られるまで長期的な介入研究が必要となると考えられるため、コーヒー摂取による脳血管疾患のサロゲートマーカーとして、抗酸化作用の 1 つの指標である血中 **CRP** の増加を狙った **RCT** を実施しその効果を検証し、さらに、脳血管疾患予防を目的とした介入の実施可能性を検討することが重要であると考えられる。

5. 結論

約 1 万人の一般住民を対象とした、平均 18.4 年間の追跡調査を含む前向きコホート調査の結果、コーヒー摂取頻度と全死因死亡リスクの間には統計学的に有意な関連は示されなかった。一方、死因別に見ると、コーヒー摂取頻度と脳血管疾患死亡リスクの関連は U 字型の関連を示し、非飲酒者を基準とした時、1 日 1-2 杯摂取者では 37%脳血管疾患死亡リスクが低下した。今後、コーヒーの少摂取頻度がなぜ脳血管疾患死亡リスクを低下させるのかを追求し、コーヒー摂取による脳血管疾患死亡リスクの低下に向けた介入の可能性を検討する必要がある。

6. 謝辞

本研究を行うにあたり、調査にご協力くださいました地域住民の皆様にご心より感謝申し上げます。また、貴重なデータ提供を頂きました自治医科大学医学教育センター副センター長の石川鎮清教授にご心から感謝申し上げます。また、データの解析・論文作成にあたり埼玉県立大学の萱場一則学長、滑川道人教授、濱口豊太教授、中谷直樹教授、大学院生の皆様には多くの助言とご指導を賜り、心より感謝申し上げます。

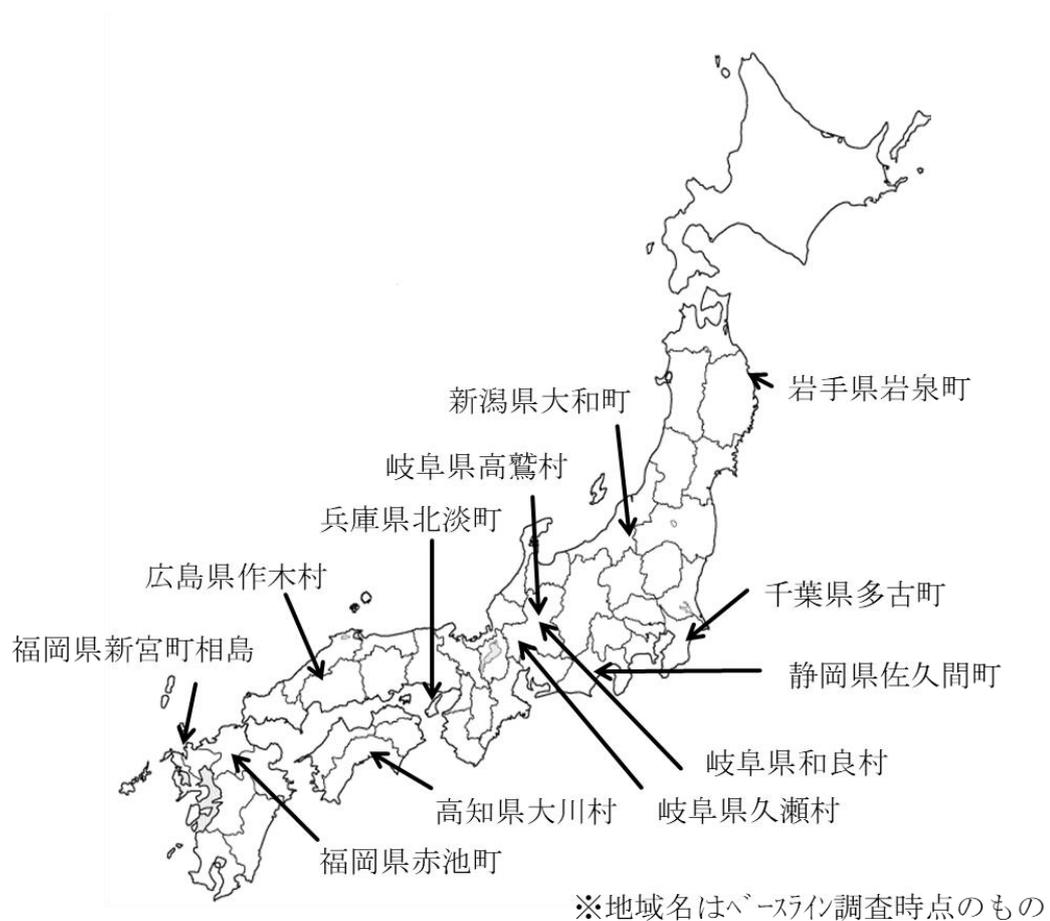


図 2. 対象自治体（9 県 12 自治体）

1. PREEDY VR. COFFEE IN HEALTH AND DISEASE PREVENTION. 2015.
2. Quinlan PT, Lane J, Moore KL, Aspen J, Rycroft JA, O'Brien DC. The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2000 May;66(1):19-28.
3. Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL. Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *The American journal of cardiology*. 2004 Apr 15;93(8):1022-6.

4. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain research Brain research reviews*. 1992 May-Aug;17(2):139-70.
5. Waltner-Law ME, Wang XL, Law BK, Hall RK, Nawano M, Granner DK. Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *The Journal of biological chemistry*. 2002 Sep 20;277(38):34933-40.
6. 人口動態統計（確定数）の概況」『厚生労働省ホームページ』 .
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>.
7. Sado J, Kitamura T, Kitamura Y, Liu R, Ando E, Sobue T, et al. Coffee Consumption and All-Cause and Cardiovascular Mortality- Three-Prefecture Cohort in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2019 Mar 25;83(4):757-66.
8. Abe SK, Saito E, Sawada N, Tsugane S, Ito H, Lin Y, et al. Coffee consumption and mortality in Japanese men and women: A pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan (Japan Cohort Consortium). *Preventive medicine*. 2019 Jun;123:270-7.
9. Navarro AM, Martinez-Gonzalez MA, Gea A, Grosso G, Martin-Moreno JM, Lopez-Garcia E, et al. Coffee consumption and total mortality in a Mediterranean prospective cohort. *The American journal of clinical nutrition*. 2018 Nov 1;108(5):1113-20.
10. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ, Dossus L, Dartois L, Fagherazzi G, et al. Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Annals of internal medicine*.

2017 Aug 15;167(4):236-47.

11. Nordestgaard AT, Nordestgaard BG. Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: observational and Mendelian randomization analyses in 95 000-223 000 individuals. *International journal of epidemiology*. 2016 Dec 1;45(6):1938-52.
12. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Stefler D, Bobak M, Pajak A. Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study. *Public health nutrition*. 2016 Jul 14:1-10.
13. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015 May;101(5):1029-37.
14. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Guertin KA, Black A, Huang WY, et al. Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US Prospective Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2015 Dec 15;182(12):1010-22.
15. Lof M, Sandin S, Yin L, Adami HO, Weiderpass E. Prospective study of coffee consumption and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality in Swedish women. *European journal of epidemiology*. 2015 Sep;30(9):1027-34.
16. Ding M, Satija A, Bhupathiraju SN, Hu Y, Sun Q, Han J, et al. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific

- Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. *Circulation*. 2015 Dec 15;132(24):2305-15.
17. Liu J, Sui X, Lavie CJ, Hebert JR, Earnest CP, Zhang J, et al. Association of coffee consumption with all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clinic proceedings*. 2013 Oct;88(10):1066-74.
18. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL. Coffee and tea consumption are inversely associated with mortality in a multiethnic urban population. *The Journal of nutrition*. 2013 Aug;143(8):1299-308.
19. Tamakoshi A, Lin Y, Kawado M, Yagyu K, Kikuchi S, Iso H. Effect of coffee consumption on all-cause and total cancer mortality: findings from the JACC study. *European journal of epidemiology*. 2011 Apr;26(4):285-93.
20. Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *The Journal of nutrition*. 2010 May;140(5):1007-13.
21. de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010 Aug;30(8):1665-71.
22. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Li TY, Rodriguez-Artalejo F, Hu FB. The relationship of coffee consumption with mortality. *Annals of internal medicine*. 2008 Jun 17;148(12):904-14.
23. Happonen P, Laara E, Hiltunen L, Luukinen H. Coffee

consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *The British journal of nutrition*. 2008 Jun;99(6):1354-61.

24. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *The New England journal of medicine*. 2012 May 17;366(20):1891-904.

25. Ishikawa S, Gotoh T, Nago N, Kayaba K. The Jichi Medical School (JMS) Cohort Study: design, baseline data and standardized mortality ratios. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2002 Nov;12(6):408-17.

26. Date C, Fukui M, Yamamoto A, Wakai K, Ozeki A, Motohashi Y, et al. Reproducibility and validity of a self-administered food frequency questionnaire used in the JACC study. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2005 Mar;15 Suppl 1:S9-23.

27. WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th ed. Geneva. 1992.

28. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, Kikuchi N, Nakaya N, Nishino Y, et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *Jama*. 2006 Sep 13;296(10):1255-65.

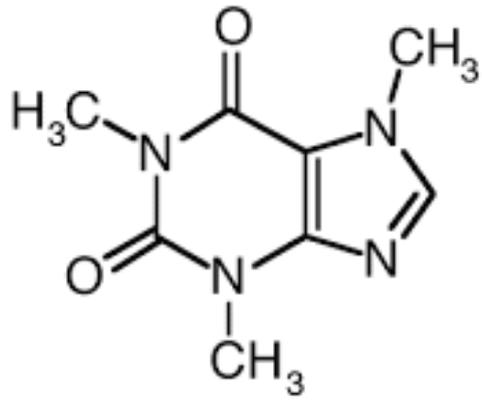


図 1A. カフェインの構造式

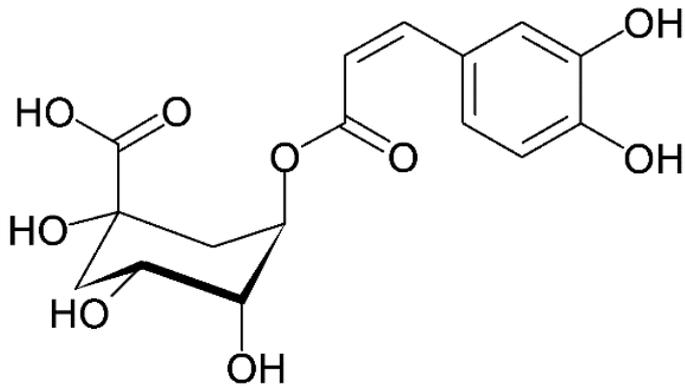


図 1B. クロロゲン酸の構造式

